

SSRIs in der Gesellschaft: Was sind ihre Langzeiteffekte ?

Robert Whitaker, April 2013

<http://www.madinamerica.com/wp-content/uploads/2011/11/SSRIs-in-Society.pdf>

Übersetzt und als deutsche Version adaptiert und überarbeitet von T. Fehr, Januar 2016

SSRI = Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (selective Serotonin reuptake inhibitors)

Häufig verschriebene SSRIs:

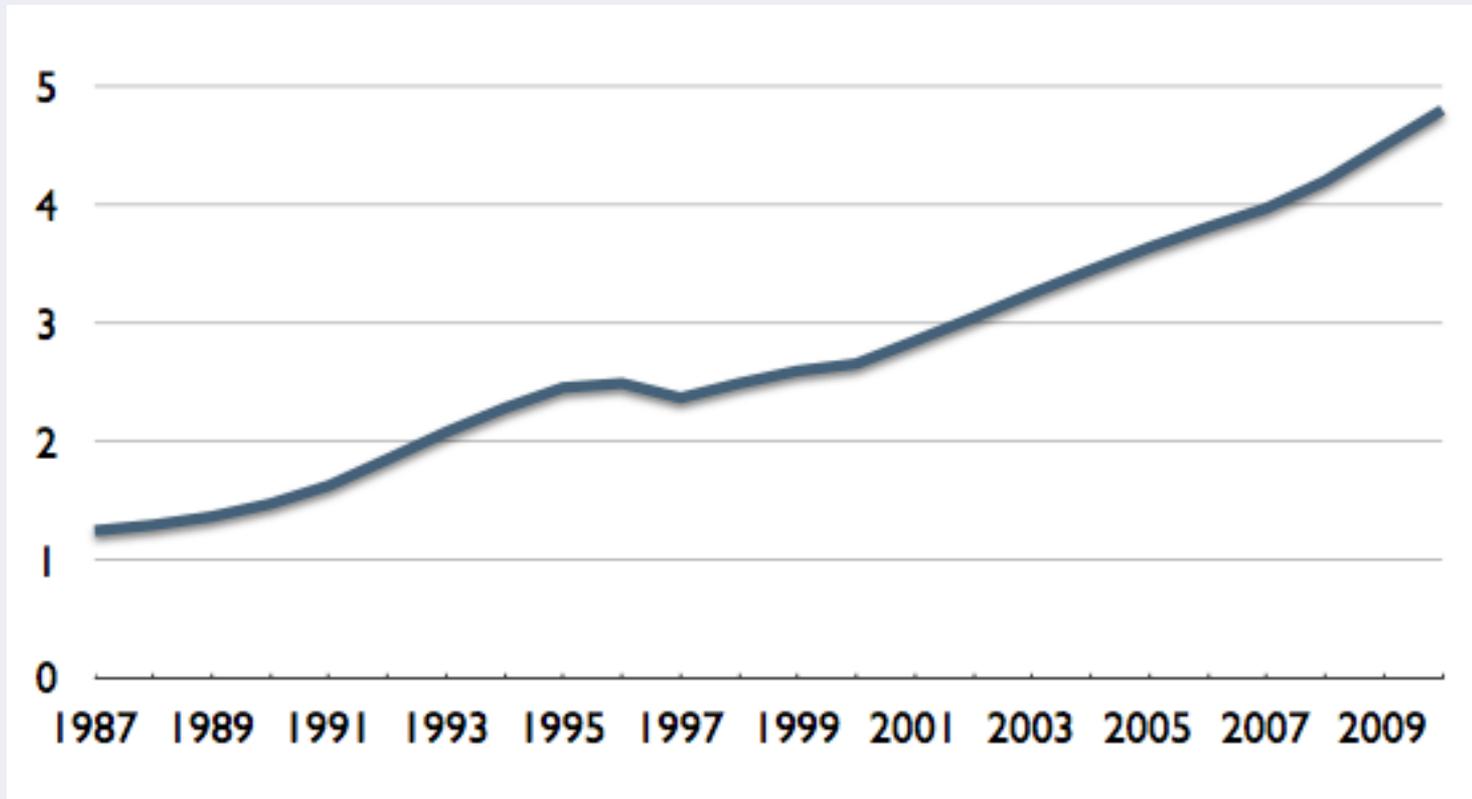
- Fluvoxamin
- Fluoxetin
- Paroxetin
- Citalopram
- Escitalopram
- Sertralin

Je mehr SSRIs ...

...desto mehr Depressionen weltweit.

U.S. Invaliden in der Prozac (Fluoxetin) Ära

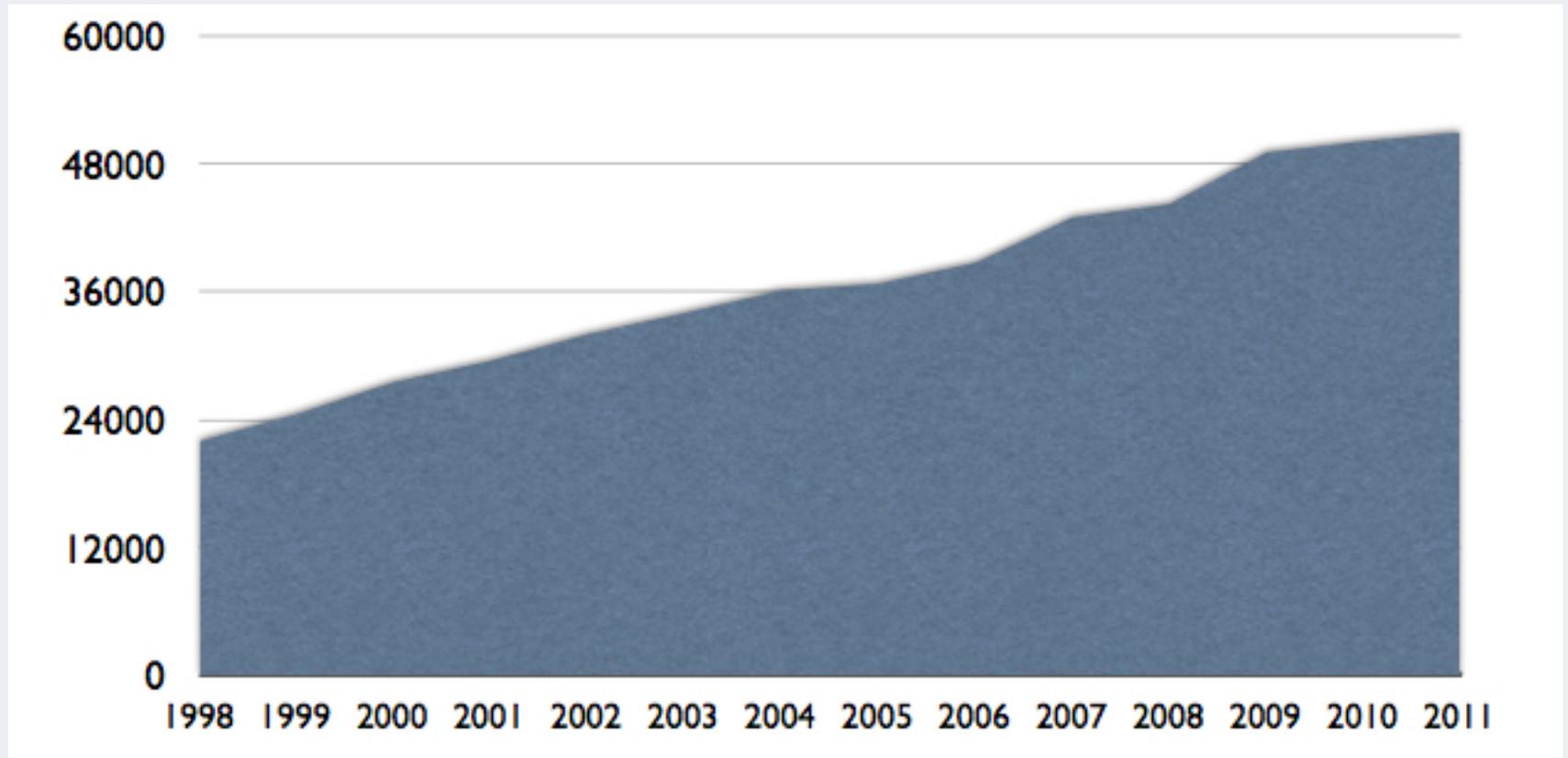
Millionen Erwachsene, Alter 18 – 66 Jahre



Quelle: U.S. Social Security Administration Reports, 1987-2010

Invaliden aufgrund psychiatrischer Störungen in Neuseeland, 1998 - 2011

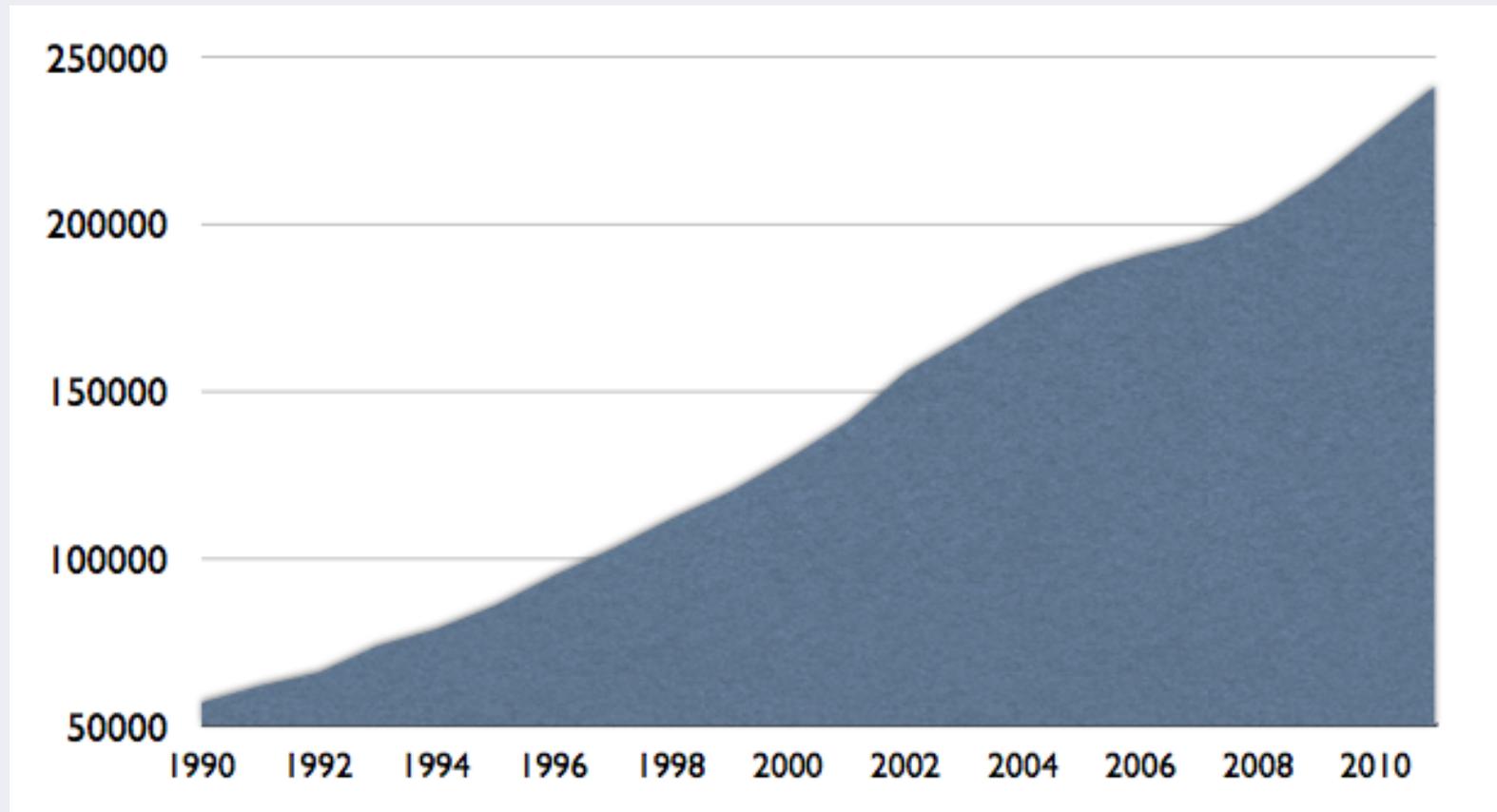
Erwachsene



Quelle: New Zealand Ministry of Social Development, "National Benefits Factsheets," 2004-2011.

Invaliden aufgrund psychiatrischer Störungen in Australien, 1990 - 2011

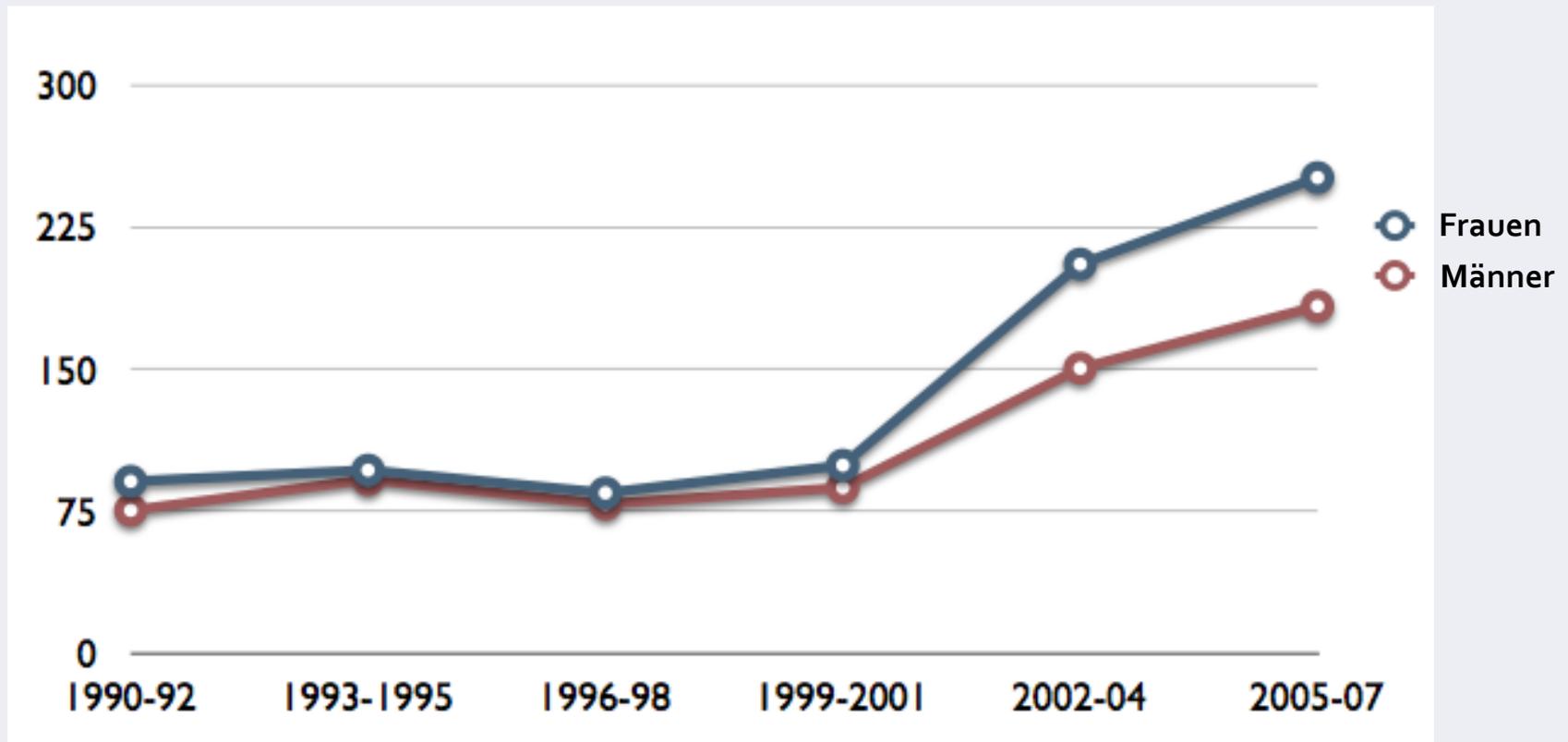
Erwachsene



Quelle: Australian Government, "Characteristics of Disability Support Pension Recipients, June 2011."

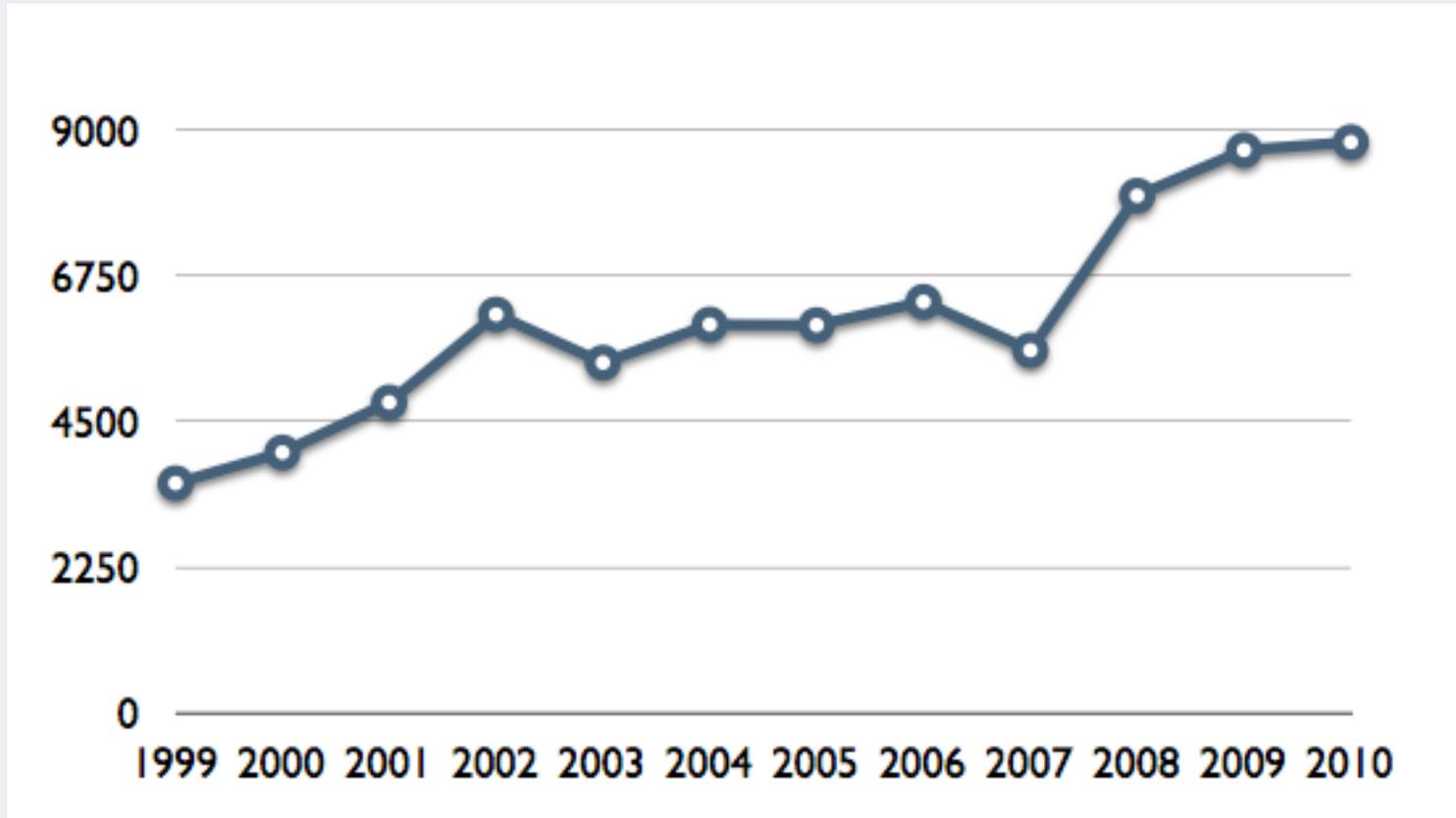
Invaliden aufgrund psychischer und Verhaltensstörungen in Island, 1990 - 2007

Zahl der neuen Fälle pro Jahr pro 100.000 Bevölkerung



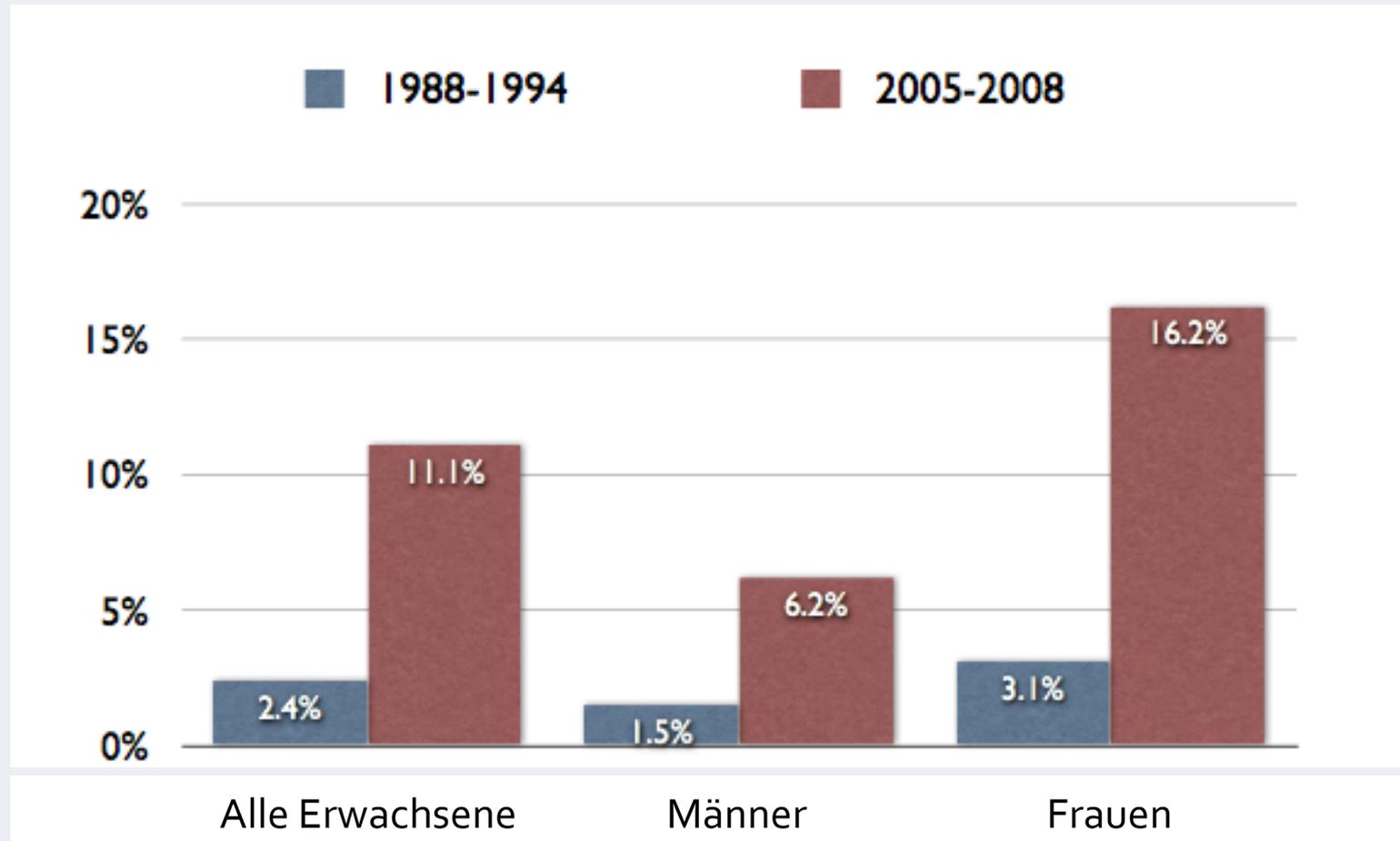
Quelle: Thoriacius, S. "Increased incidence of disability due to mental and behavioural disorders in Iceland, 1990-2007." *J Ment Health* (2010) 19: 176-83.

Neue Fälle von Invalidität aufgrund psychischer Erkrankung in Dänemark



Antidepressiva: Eine Fallstudie ihrer Kurzzeit Effektivität und ihrer Langzeiteffekte

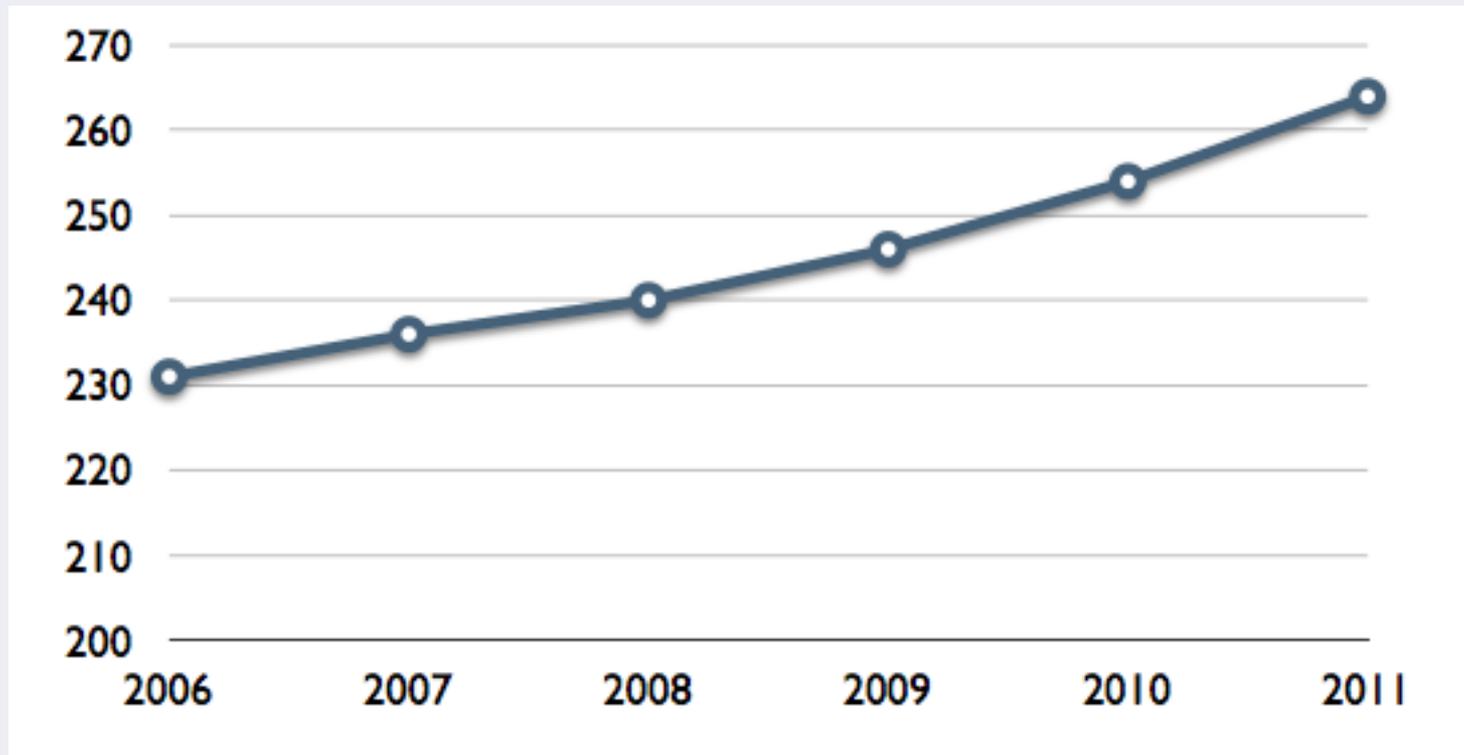
Zunahme der Anwendung von Antidepressiva in der Fluoxetin (Prozac) Ära



Quelle: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010.

U.S. Verschreibungen von Antidepressiva 2006 - 2011

Millionen



Quelle: IMS Health, Top Therapeutic Classes by U.S. Dispensed Prescriptions

Die Kosten der Depression bei Angestellten

Die jährlichen Kosten für einen Angestellten mit Depression sind \$ 2185 höher als für einen Angestellten ohne Depression.

In einer Studie von zehn änderbaren Risikofaktoren für die Gesundheit erwies sich Depression als der für Angestellte teuerste.

Quelle: R. Goetzel. "Ten Modifiable Health Risk Factors Are Linked to More than One-Fifth of Employer-Employee Health Care Spending." HOPE/Health Affairs 11 (2012).

Beruhet Depression auf einer chemischen
Dysbalance im Gehirn ?

Forschungsergebnisse zur chemischen Dysbalance-Theorie der Depression

„Es ist nicht wahrscheinlich, dass Erhöhungen oder Verringerungen im Funktionieren serotonerger Systeme per se mit Depression assoziiert sind.“

--NIMH, 1984

„Es gibt keine klare und überzeugende Evidenz dafür, dass ein Defizit an Monoaminen für Depression verantwortlich ist; das heißt, es gibt kein wirkliches Monoamin-Defizit.“

--Stephen Stahl, *Essential Psychopharmacology*, 2000

„Nach mehr als einem Jahrzehnt PET-Studien, Monoamin-Eerschöpfungs-Studien und genetischen Assoziationsanalysen, die Polymorphismen in monoaminergen Genen untersuchten, gibt es kaum Belege, die einen tatsächlichen Mangel an serotonerger, noradrenerger oder dopaminerger Neurotransmission in der Pathophysiologie der Depression implizieren. Das ist nicht weiter erstaunlich, da es keinen a priori Grund dafür gibt, dass der Mechanismus des Ablaufs einer Behandlung das Gegenteil der Pathophysiologie der Krankheit darstellt.

Eric Nestler, „Linking Molecules to Mood,“ 2010

Ein Paradigma zum Verständnis Psychotroper Drogen

Stephen Hyman, früherer Direktor des NIMH, 1996:

- Psychiatrische Medikation „erzeugt Störungen der Neurotransmitterfunktionen“
- als Reaktion geht das Gehirn durch eine Reihe kompensatorischer Anpassungen, um „ihr Gleichgewicht angesichts der Veränderungen in der Umgebung oder im inneren Milieu aufrecht zu erhalten.“
- Die „chronische Anwendung“ der Drogen verursachen dann „substantielle und langdauernde Veränderungen der neuralen Funktion“.
- Nach einigen Wochen funktioniert das Gehirn des Patienten nun in einer Weise, die sich „sowohl qualitativ als auch quantitativ vom Normalzustand unterscheidet.“

Quelle: Hyman, S. "Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action." *Am J Psychiatry* 153 (1996):151-61.

Welche kompensatorischen Adaptationen werden durch ein SSRI getriggert ?

- Es gibt eine Abnahme in der Freisetzung von Serotonin durch das präsynaptische Neuron, zumindest für eine bestimmte Zeit.
- In den postsynaptischen Neuronen vermindert sich die Dichte der Serotoninrezeptoren, ein adaptiver Prozess der „Downregulation“ (Herunterregelung) der Rezeptoren.
- In Mäusestudien zeigte sich als Langzeiteffekt ein Abbau von Serotonin im Frontalhirn.

Die Kurzzeit - Wirkung von Antidepressiva

Genesung von einer depressiven Episode vor der Antidepressiva-Ära

„Depression ist im großen ganzen eine der psychiatrischen Konditionen mit der besten Prognose für eine letztendliche Genesung mit oder ohne Behandlung. Die meisten Depressionen sind selbst-limitierend.“

--Jonathan Cole, NIMH, 1964

„Bei der Behandlung der Depression hat man immer als Verbündeten die Tatsache, dass die meisten Depressionen in spontanen Remissionen enden. Das bedeutet, dass in vielen Fällen das Befinden des Patienten - egal was man tut – letztendlich anfangen wird, sich zu bessern.

--Nathan Kline, *Journal of the American Medical Association*, 1964

Die Wirksamkeit von 4 SSRIs in klinischen Versuchen

Verringerung von Symptomen in der HDRS Skala (Hamilton Depression Rating Scale)

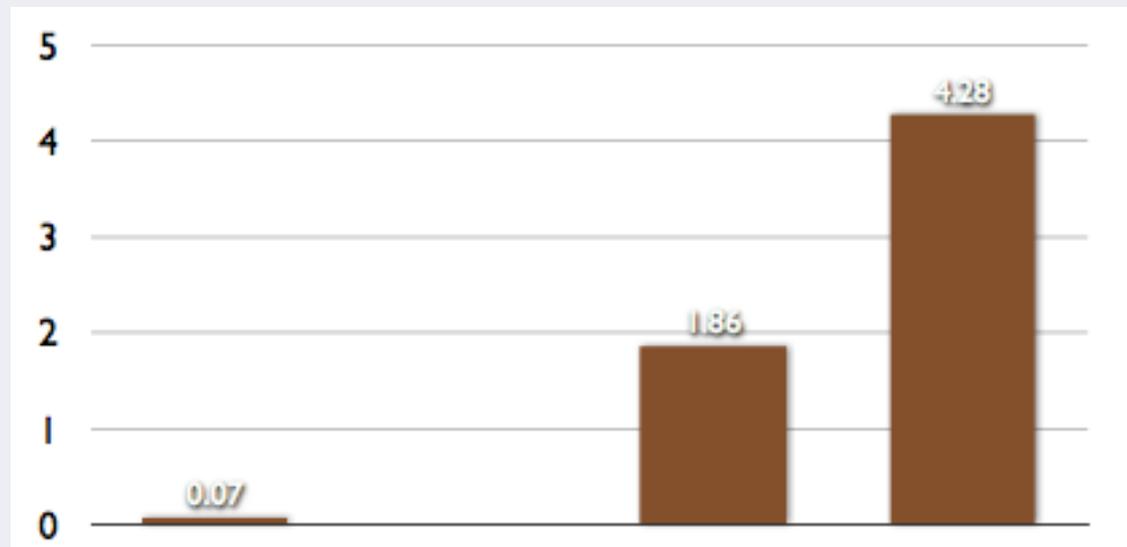


Das National Institute of Clinical Excellence in England fand heraus, dass eine Differenz von drei Punkten auf der Hamilton Skala nötig war, um einen „klinisch signifikanten Nutzen“ zu demonstrieren. Der Unterschied hier ist 1.8 Punkte. Die vier SSRIs sind Prozac (Fluoxetin), Effexor (Venlafaxin), Serzone (Nefazodone) und Paxil (Paroxetin).

Quelle: I. Kirsch, „Initial severity and antidepressant benefits,“ *PLoS Medicine* 5 (2008):260-68.

Wirksamkeit von vier SSRIs entsprechend der Schwere der Erkrankung

Droge/Placebo
Differenz auf HDRS



mäßig
14-18

schwer
19-22

sehr schwer
23-27

extrem schwer
28plus

HDRS Anfangswerte

Quelle: I. Kirsch, "Initial severity and antidepressant benefits," *PLoS Medicine* 5 (2008):260-68.

Meta-Analyse der FDA Versuche

- Bei Patienten mit einem HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) Anfangswert geringer als 25: Droge / Placebo Differenzen erreichten keinen der zwei vom NICE (National Institute for Health and Care Excellence) vorgeschlagenen Schwellenwerte für klinische Signifikanz.
- Bei Patienten mit einem HRSD Anfangswert von über 25: Antidepressive Medikation „war Placebo deutlich überlegen.“

Quelle: J. Fournier. "Antidepressant drug effects and depression severity." *JAMA* 303 (2010): 47-53.

Wegen dieser Ergebnisse empfiehlt das National Institute of Clinical Excellence (NICE) ausdrücklich nicht, bei leichter bis mittelgradiger Depression Antidepressiva als Erstzugangstherapie zu verschreiben.

Die Langzeit - Wirkung von Antidepressiva auf Depression

Langzeit-Ergebnisse in der Prae-Antidepressiva Ära

- Emil Kraepelin, 1921. Sechzig Prozent von 450 wegen einer depressiven Ersterkrankung hospitalisierten Patienten erfuhren nur einen einzigen Ausbruch der Erkrankung und nur 13% hatten drei oder mehr Episoden in ihrem Leben.
- Horatio Pollock, New York State, 1931. In einer Langzeitstudie von 2700 ersterkrankten depressiven Patienten hatten mehr als die Hälfte niemals mehr eine weitere Erkrankung, die eine Hospitalisierung erforderte, und nur 13% hatten drei oder mehr Episoden.
- Gunnar Lundquist, Schweden, 1945. In einer Studie an 216 Patienten über 18 Jahre hatten 49% lediglich eine einzige Episode und weitere 21% hatten nur einen weiteren Episode.

Man kann einem Patienten und seiner Familie versichern, dass nachfolgende Episoden der Krankheit nach einer depressiven Ersterkrankung nicht zu einem chronischen Verlauf tendieren werden.

-- George Winokur, Washington University,
Manic Depressive Illness, 1969

Klinische Beobachtungen in frühen Jahren des Antidepressiva Gebrauchs

- H.P. Hoheisel, Deutscher Arzt, 1966: Verordnung von Antidepressiva scheint die „Intervalle zwischen depressiven Episoden zu verkürzen“.
- Nikola Schipkowensky, Bulgarische Psychiaterin, 1970: Antidepressiva führen eine „Veränderung zu einem zunehmend chronischen Verlauf herbei“.

Quelle: Van Scheyen, J.D. "Recurrent vital depressions," *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia* 76 (1973):93-112.

Die Chronizitätsbefürchtung wird getestet

J.D. Van Scheyen, niederländische Psychiatrie, 1973:

Nachdem er eine Studie mit 94 depressiven Patienten durchgeführt hatte, schloss er, dass „es besonders bei weiblichen Patienten evident war, dass eine überwiegend systematische Langzeit-Medikation mit Antidepressiva - mit oder ohne elektrokonvulsive Therapie – den paradoxen Effekt einer erhöhten Rezidivrate der vitalen Depression zur Folge hat. Mit anderen Worten, dieser therapeutische Ansatz war mit einer Zunahme der Rückfallrate und einer Abnahme der Zyklus-Dauer (Intervall bis zum Rückfall) verbunden Sollte diese Zunahme als ein unerwünschter Langzeit-Nebeneffekt der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva betrachtet werden?“

Hohe Rückfallraten infolge Antidepressiva-Einnahme

In einer Meta-Analyse 1997 berichteten Forscher von Harvard, dass 50% aller Patienten nach Absetzen der Medikamente innerhalb von 14 Monaten einen Rückfall hatten. Sie stellten darüber hinaus auch fest, dass, je länger ein Patient vor dem Absetzen ein Antidepressivum eingenommen hatte, die Rückfallrate umso höher war.

Quelle: Viguera, A. "Discontinuing antidepressant treatment in major depression," *Harvard Review of Psychiatry* 5 (1998):293-305.

Eine episodische Erkrankung wird in der Antidepressiva-Ära chronisch

**National Institute of Mental Health Panel on Mood Disorders, 1985
(NIMH Ausschuss über Gemütsstörungen):**

„Verbesserte Ansätze der Beschreibung und Klassifizierung von Gemüts(Stimmungs-)störungen und neue epidemiologische Studien haben die rezidivierende und chronische Natur dieser Erkrankungen gezeigt sowie das Ausmaß, in dem sie eine kontinuierliche Quelle von Distress und Dysfunktion für betroffene Individuen sind.“

Die APA (American Psychiatric Association) bestätigt die Veränderung des Verlaufes der Depression in der modernen Zeit

American Psychiatric Association's Lehrbuch der Psychiatrie, 1999:

Man hat geglaubt, dass „die meisten Patienten sich letztlich von einer majoren depressiven Episode erholen würden. Allerdings hat eine Zunahme umfangreicher Studien diese Vermutung widerlegt.“ Man hat erkannt, dass „Depression eine höchst rezidivierende und perniziöse Störung ist.“

Die STAR*D Untersuchung bestätigt, dass Depression heutzutage einen chronischen Verlauf nimmt.

Ergebnisse der STAR*D - Studie des National Institute of Health, der „größten Studie“, die jemals durchgeführt wurde (2006):

- Lediglich 38% der in die Studie aufgenommenen Patienten remittierten während einer der vier Stadien der medikamentösen Behandlung.
- Lediglich 7 Prozent der Patienten, die remittierten und in die 12-Monate-Nachuntersuchung aufgenommen wurden, ging es gut und verblieben im Versuch (108 von 1518). Die verbliebenen 93% erlitten Rückfälle oder fielen aus der Studie.
- Im Endeffekt: Von 4041 Patienten zu Beginn der Studie remittierten nur 3% und blieben stabil bis zur 12-Monate-Nachfolgeuntersuchung (108 von 4041). Bei den restlichen Patienten gab es entweder keine Remission, oder sie erlitten einen Rückfall während der Nachuntersuchung oder sie fielen aus der Studie heraus.

Ergebnisse bei Patienten aus der realen Welt

In einer vom NIMH finanzierten Studie 2004:

- 126 Patienten wurden mit Antidepressiva behandelt und erhielten emotionale und klinische Unterstützung, die „speziell konzipiert war, klinische Ergebnisse zu maximieren.“
- Lediglich 26% reagierten auf Antidepressiva (50% Verringerung der Symptome).
- Lediglich der Hälfte der Responder ging es besser für eine bedeutende Zeitperiode.
- Lediglich 6% remittierten und blieben in Remission am Ende des Jahres.

Diese Ergebnisse offenbaren bemerkenswert
niedrige Response- und Remissionsraten.

--John Rush, 2004

Ergebnisse aus der Realen Welt in Minnesota

2009 waren von 23.887 Patienten, die wegen einer major depression oder einer Dysthymie behandelt worden waren, lediglich 1.131 nach einem Jahr in Remission.

Quelle: MN Community Measures, *2010 Health Care Quality Report*

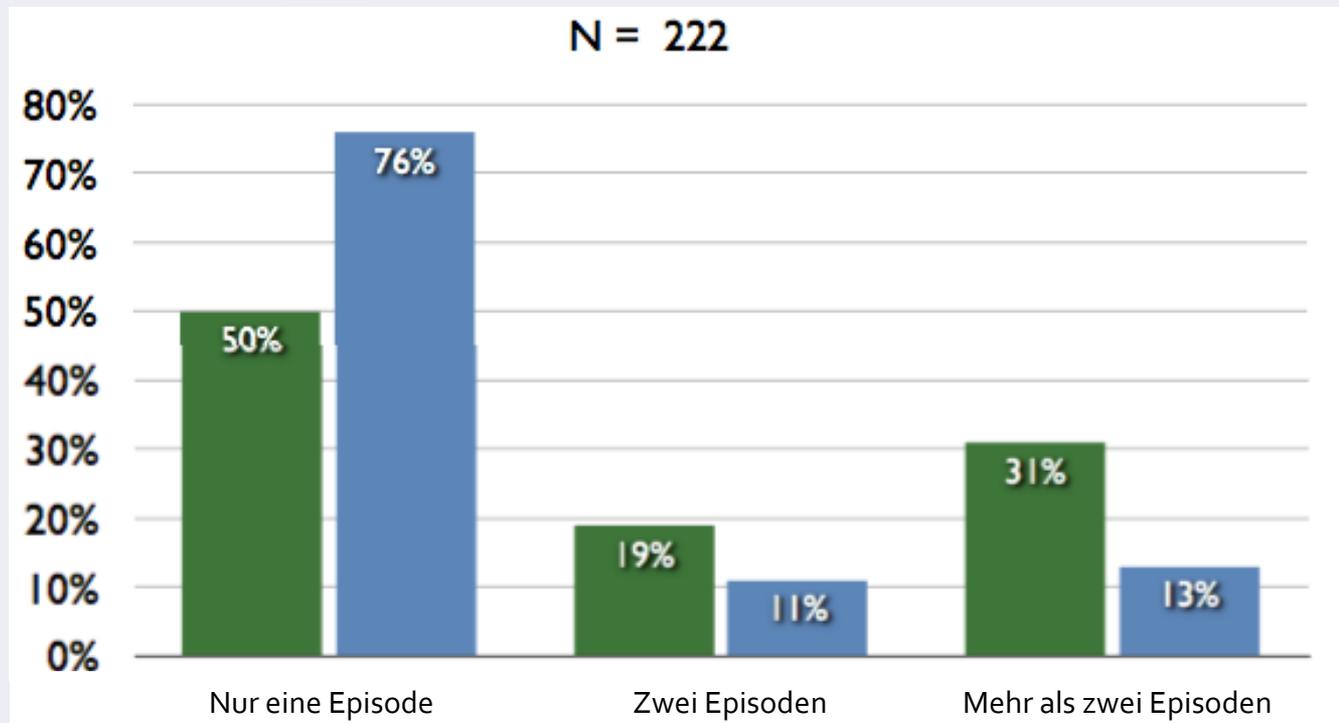
Wirken Antidepressiva über lange Zeit depressogen ?

„Antidepressiva in der Therapie der Depression mögen kurzfristig hilfreich sein, verschlimmern jedoch das Fortschreiten der Erkrankung auf lange Sicht, indem sie die biochemische Vulnerabilität für eine Depression erhöhen... Die Anwendung von Antidepressiva kann die Krankheit in einen malignen und auf eine Behandlung nicht mehr ansprechbaren Verlauf treiben.

--Giovanni Fava, *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1995

Depression in den Niederlanden

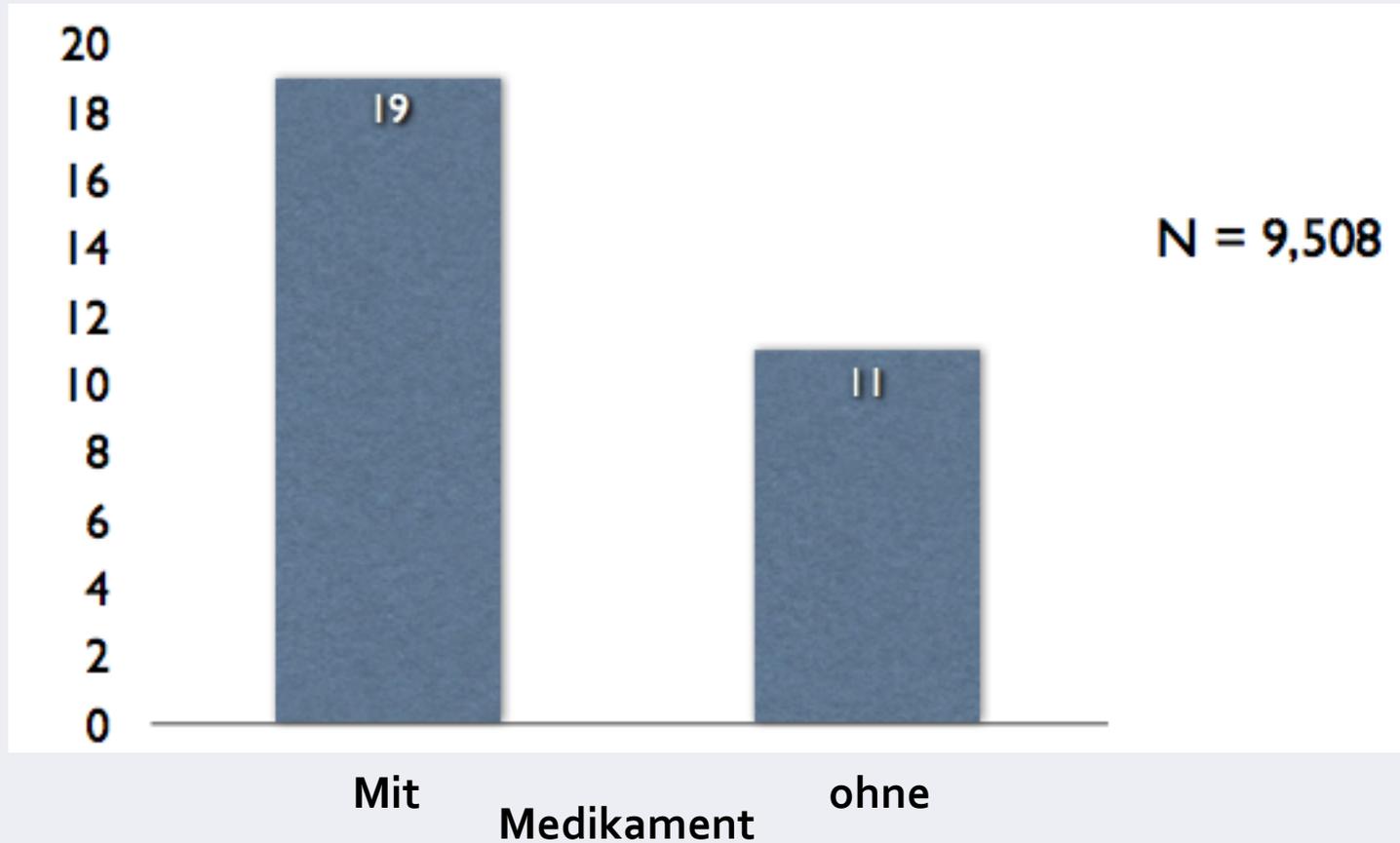
(Im Verlauf von 10 Jahren)



Quelle: E.Weel-Baumgarten, "Treatment of depression related to recurrence,"
J Clin Psychiatry & Therapeutics 25 (2000):61-66.

Fünf-Jahres-Ergebnisse in Kanada

Anzahl der Wochen
depressiv pro Jahr



Quelle: S. Patten, "The Impact of antidepressant treatment on population health." *Population Health Metrics* 2 (2004): 9.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit Giovanni Fava's Hypothese, dass „die Behandlung von Gemütsstörungen mit Antidepressiva im Langzeit - Verlauf zu einer Verschlechterung führen kann.“

--Scott Patten

Depressions-Studie



Diagnose / Antidepressivum



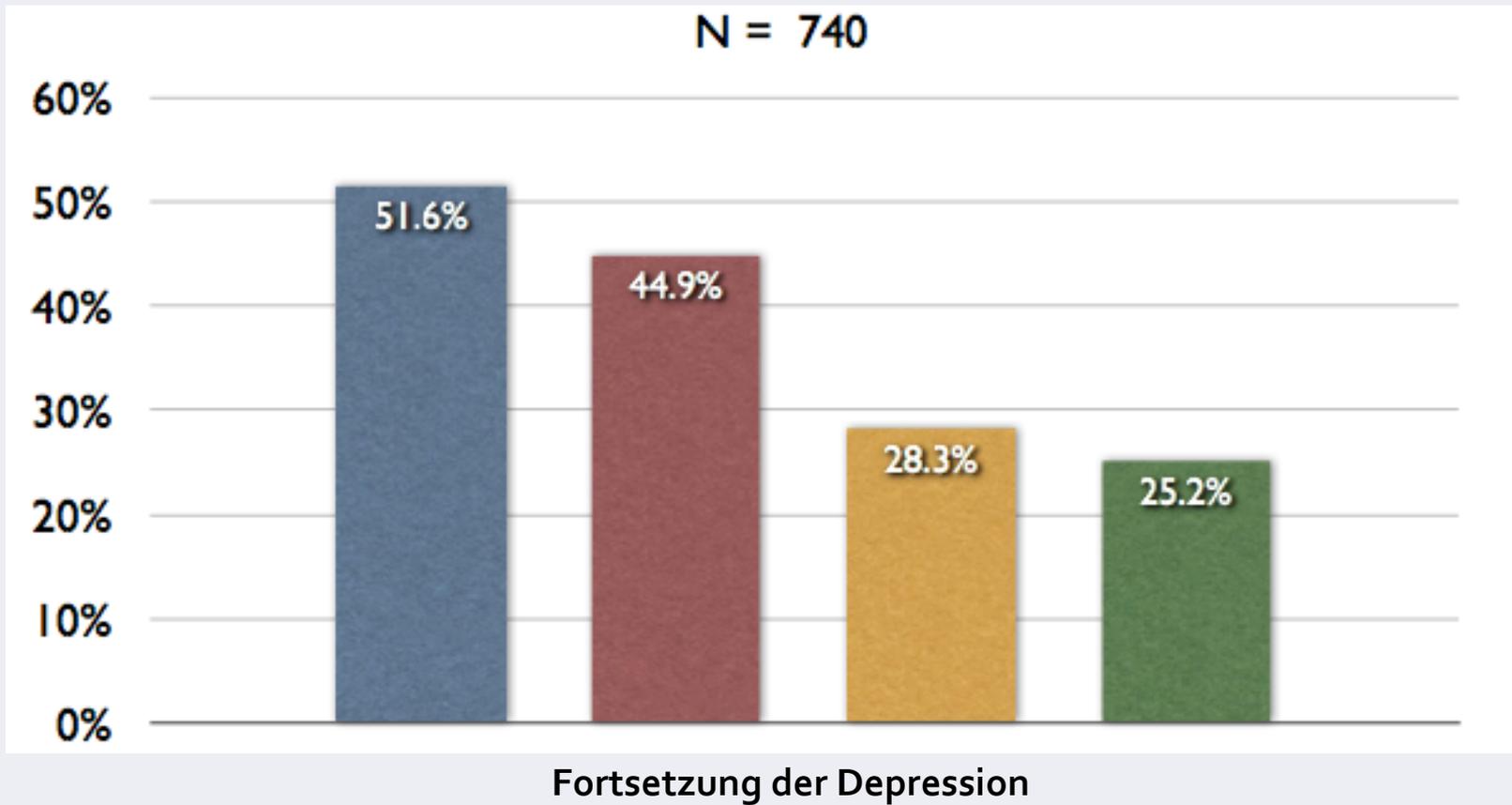
Keine Diagnose / kein Medikament



Diagnose / Sedativum



Diagnose / kein Medikament

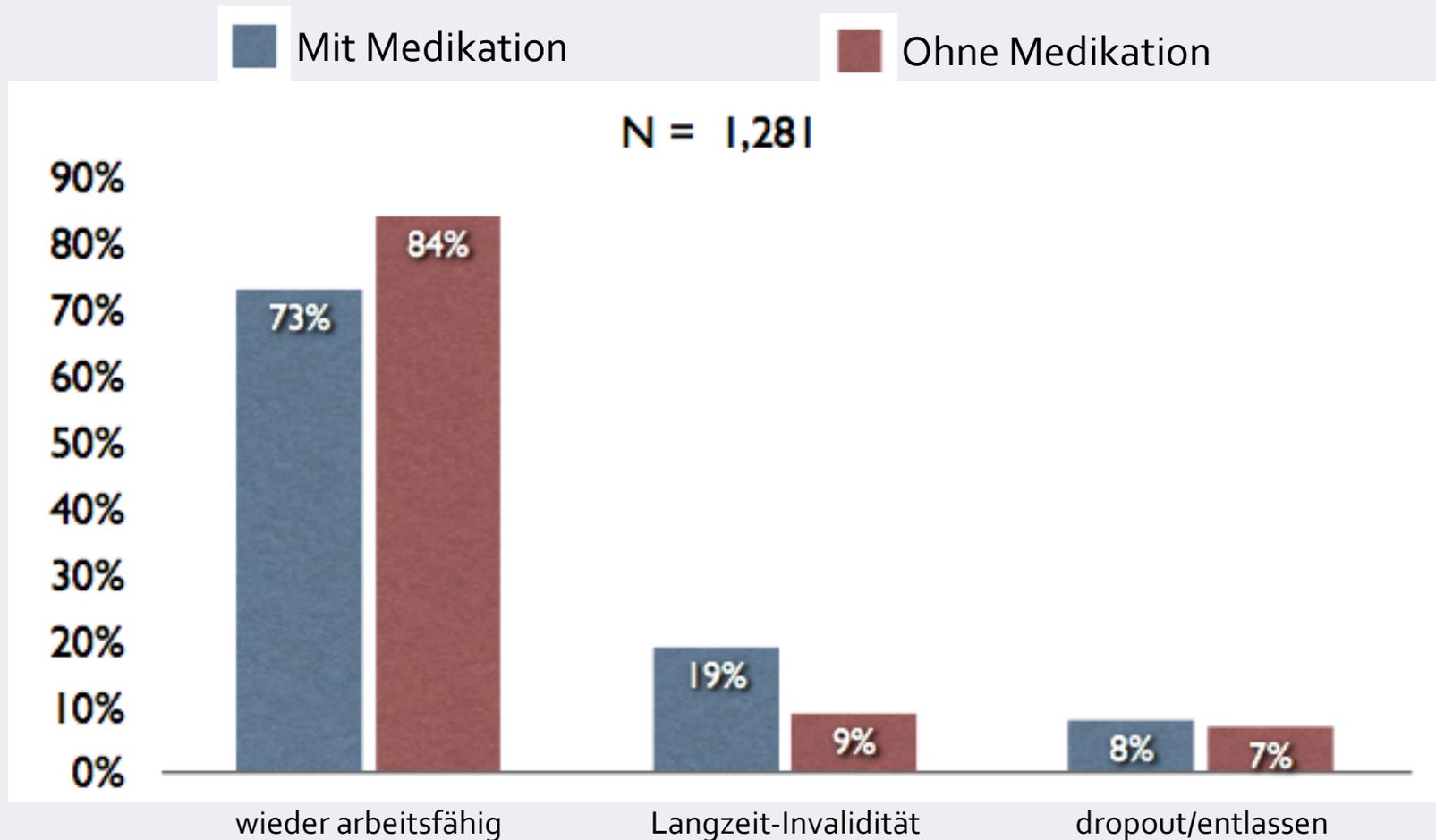


Quelle: D. Goldberg. "The effects of detection and treatment of major depression in primary care." *British Journal of General Practice* 48 (1998):1840-44.

Diese „Studie unterstützt nicht die Sichtweise, dass das Versäumnis, eine Depression zu erkennen, gravierende negative Konsequenzen hat.“

--D. Goldberg

Kanadische Studie über das Risiko der Langzeit-Invalidität depressiver Mitarbeiter

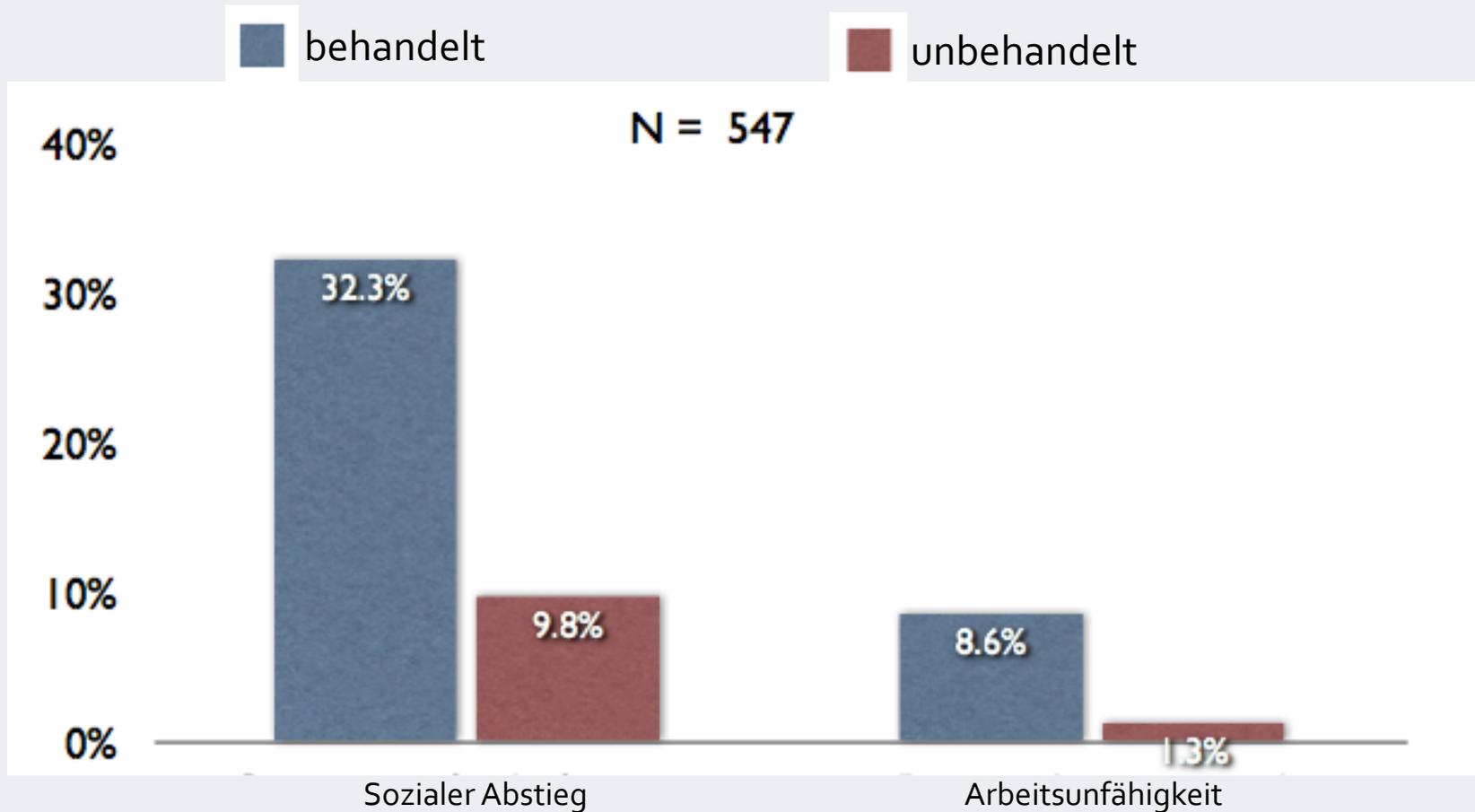


Quelle: C Dewa. "Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work." *British Journal of Psychiatry* 183 (2003):507-13.

„Spiegelt zögerliche antidepressive Einnahme einen Widerstand dagegen, eine kranke Rolle zu akzeptieren und in Konsequenz schneller zur Arbeit zurückzukehren?“

--Carolyn Dewa

Sechs-Jahres-Ergebnisse in NIMH – Studie unbehandelter Depression



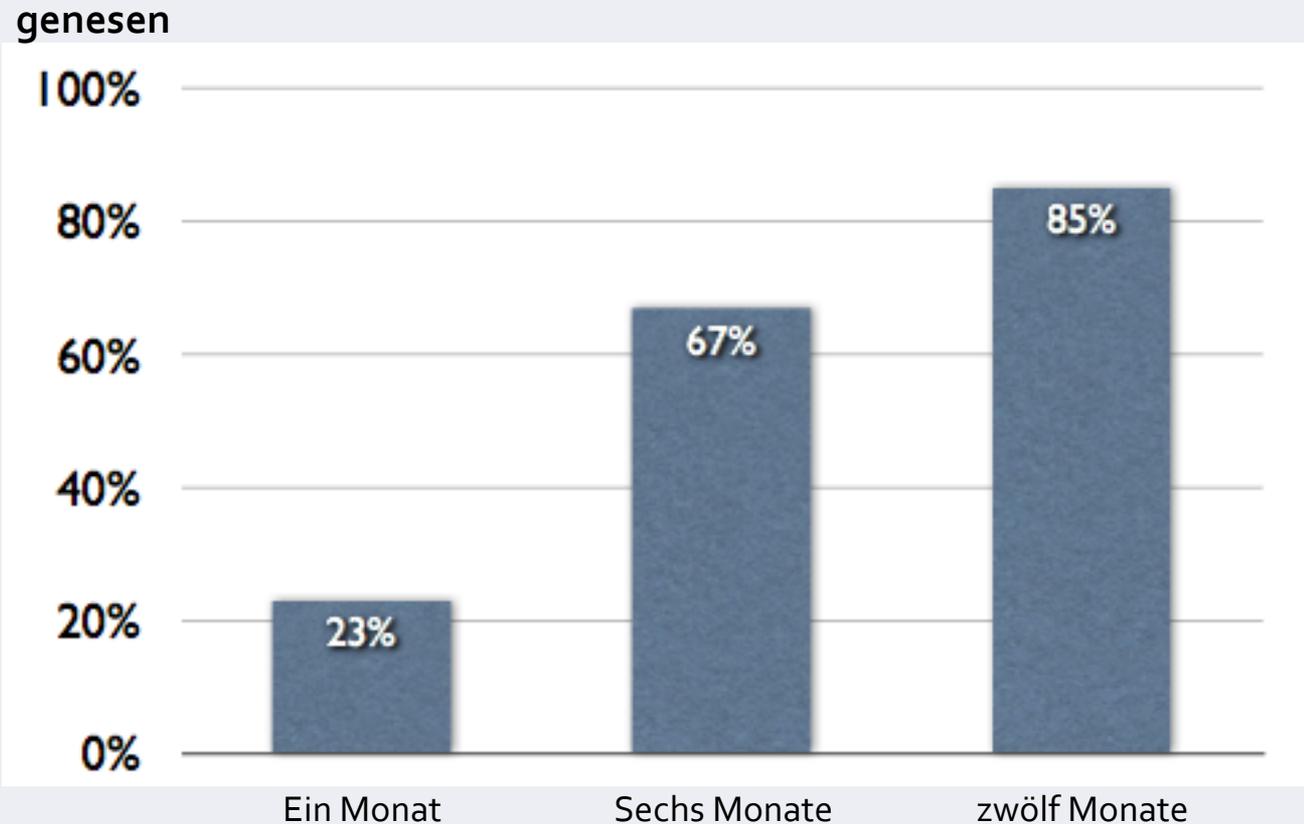
Quelle: W. Coryell. "Characteristics and significance of untreated major depressive disorder." *American Journal of Psychiatry* 152 (1995):1124-29.

„Die hier beschriebenen Unbehandelten hatten mildere und kürzer dauernde Erkrankungen (als die Behandelten) und zeigten trotz Abwesenheit von Behandlung keine signifikanten Änderungen ihres sozioökonomischen Status.“

--William Coryell

Ein-Jahres Genesungsraten in der NIMH Studie nicht medikamentös behandelter Depression

N = 84



Quelle: M. Posternak, "The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy." *Journal of Nervous and Mental Disease* 194 (2006):324-349.

„Wenn nicht weniger als 85% depressiver Patienten ohne jede medizinische Behandlung innerhalb eines Jahres genesen, könnte es extrem schwierig für jede beliebige andere Intervention sein, ein Ergebnis zu demonstrieren, das diesem überlegen ist.

--Michael Posternak

Antidepressiva verringern den Langzeit-Nutzen von Verhaltens-Übungen

Behandlung während der ersten 16 Wochen	Prozentsatz Patienten in Remission am Ende der 16 Wochen	Prozentsatz der Patienten mit Rückfall in den folgenden sechs Monaten	Prozentsatz aller Patienten mit Depression nach zehn Monaten
Zoloft alleine	69%	38%	52%
Zoloft plus Übung	66%	31%	55%
Übung alleine	60%	8%	30%

Quelle: Babyak, M. "Exercise treatment for major depression." *Psychosomatic Medicine* 62 (2000):633-8.

Warum sind SSRIs auf lange Sicht gesehen depressogen ?

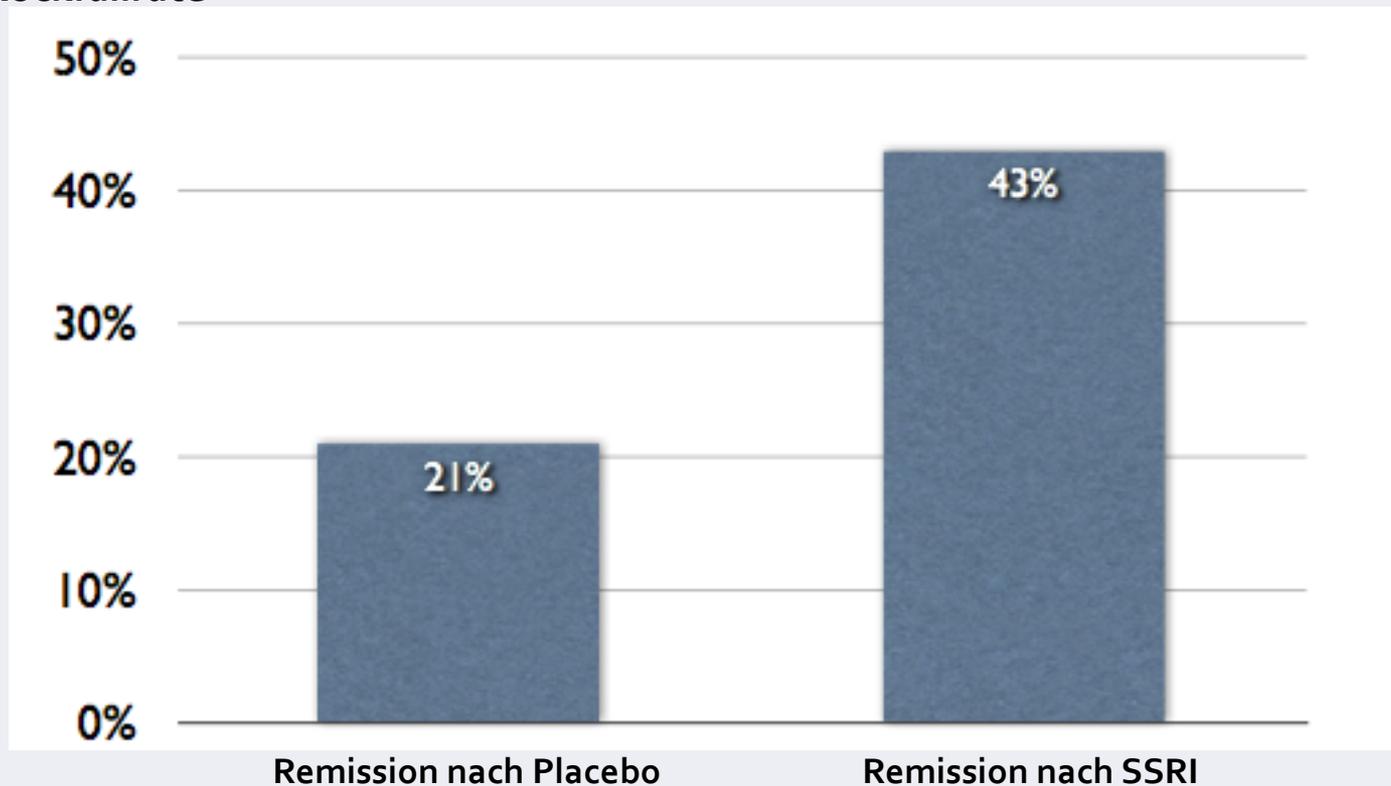
„Wenn wir die Behandlung auf 6 bis 9 Monate verlängern, können wir Prozesse initiieren, die den anfänglichen akuten Effekten von Antidepressiva entgegenarbeiten (= Verlust klinischer Wirksamkeit).... Wir können die Krankheit darüber hinaus in einen malignen und behandlungsresistenten Verlauf hinein treiben, der die Form einer Resistenz oder beschleunigter Rückfälle annimmt. Wenn die Medikation beendet wird, können diese Prozesse unkontrolliert werden und Entzugssymptome sowie erhöhte Vulnerabilität für einen Rückfall zur Folge haben . Diese Prozesse sind nicht notwendigerweise reversibel.“

Giovanni Fava, 2011

Quelle: G. Fava. "The mechanisms of tolerance in antidepressant action."
Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry 35 (2011): 1593-1602.

Drei-Monats-Rückfallrisiko nach initialer Remission: Placebo vs. Patienten nach SSRI-Absetzung

Rückfallrate

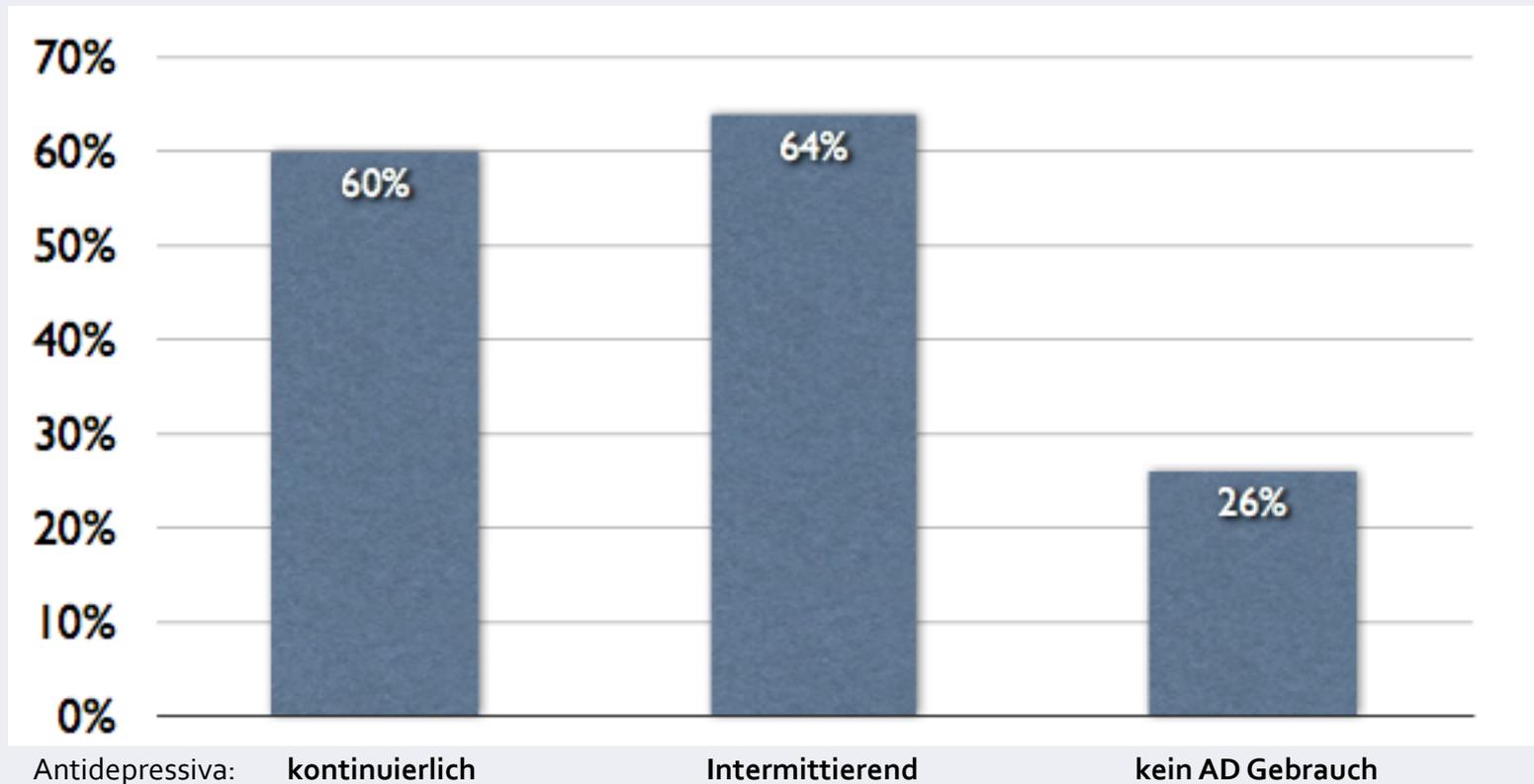


Quelle: P.Andrews: "Primum *non nocere*: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good." *Frontiers in Psychology* 3 (2012): 1-18.

Je stärker Antidepressiva die Monoamin Niveaus im Hirn stören, um so mehr scheint das Gehirn gegenzuregulieren, was wiederum das Rückfallrisiko erhöht, wenn die Droge abgesetzt wird....die Antidepressiva-Einnahme scheint die (biologische) Empfänglichkeit für Depression zu erhöhen.

--Paul Andrews, 2012

Zwei-Jahres Rückfallraten bei remittierten Patienten in den Niederlanden



Quelle: C. Bockting. "Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression." *Psychotherapy and Psychosomatics* 77 (2008): 17-26.

„Kontinuierliche antidepressive Behandlung kann den initialen akuten Wirkungen des Antidepressivums entgegenwirken neurobiologische Mechanismen sind vermutlich daran beteiligt, die Vulnerabilität für einen Rückfall zu erhöhen“.

--C. Bockting, 2008

Zusammenfassung der Belege, dass Antidepressiva depressogen wirken

- Depression hat sich von einer episodischen Erkrankung während der Antidepressiven Ära zu einer chronischen verändert.
- In naturalistischen Studien weisen die Patienten ohne Medikamente bessere Langzeitresultate auf.
- Untersucher haben eine biologische Erklärung dafür vorgeschlagen, warum Antidepressiva auf lange Sicht depressogen sind.

Tardive Dysphorie (verzögert auftretende Dysthymie)

Ein chronischer und therapieresistenter Zustand entsteht unserem Denkmodell nach bei Patienten, die längere Zeit potenten Antagonisten von Serotonin-Reuptake-Pumpen (d. h. SSRIs) ausgesetzt sind. Aufgrund der Verzögerung im Auftreten dieses chronisch depressiven Zustandes wird er im angloamerikanischen Raum als „tardive dysphoria“ bezeichnet. Tardive Dysphorie manifestiert sich als chronisch dysphorischer Zustand der anfangs vorübergehend erleichtert wird durch antidepressive Medikation – jedoch letztlich darauf nicht mehr reagiert. Serotonerge Antidepressiva sind wahrscheinlich von besonderer Bedeutung bei der Entwicklung von tardiver Dysphorie.

--Rif El-Mallakh, 2011

Quelle: El-Mallakh, R. "Tardive dysphoria: The role of long-term antidepressant use in inducing chronic depression. *Medical Hypotheses* 76 (2011): 769-773.

UAW (Unerwünschte Arzneiwirkungen) von SSRIs

Auf Stimmung

- erhöhtes Risiko von Langzeit-Depression
- Emotionale Abstumpfung
- Umwandlung in Bipolare Störung

Neurokognitive Effekte

- Milde kognitive Beeinträchtigung
- Verkehrsunfälle
- Neuronale Strukturschäden

Gastrointestinale Effekte

- Diarrhoe
- Obstipation
- Magenbeschwerden

Bewegung

- Tics
- Müdigkeit
- Tardive Dyskinesie

Schlaf

- Unterdrückung von REM Schlaf

Reproduktion

- Sexuelle Dysfunktion

Fetale Entwicklung

- Kongenitale Abnormalitäten
- Frühgeburt

Der Bipolare Boom

Jährliche Prävalenz in der Praelithium-Ära:

- Einer von 3000 bis einer von 10.900

Prävalenz heute:

- Einer von 50 Erwachsenen

Einfallstore zur Bipolarität heute

- Illegale Drogen (Marihuana, Kokain, Halluzinogene, etc.)
- Stimulantien und Antidepressiva
- Überdiagnosen

Der Antidepressive Pfad

2004 prüften Yale-Forscher die Aufzeichnungen von 87.290 Patienten, die zwischen 1997 und 2001 die Diagnose einer Depression oder einer Angststörung erhielten; die mit einem Antidepressivum behandelten wechselten mit einer Rate von 7.7% pro Jahr zu einer bipolaren Diagnose, das war dreimal mehr als bei den nicht medikamentös Behandelten. Letztlich wechselten 20 bis 40% der unipolar depressiven Patienten in den USA mit Langzeit Antidepressiva in eine bipolare Erkrankung.

Quelle: A. Martin. "Age effects on antidepressant-induced manic conversion," *Arch of Pediatrics & Adolescent Medicine* 158 (2002):773-80.

Fred Goodwin, früherer Direktor des National Institute of Mental health, 2005:

„Wenn Sie einen bipolaren Patienten iatrogen verursachen, wird dieser Patient wahrscheinlich Wiederholungen bipolarer Erkrankung haben, selbst, wenn das verursachende Antidepressivum abgesetzt wird. Die Evidenz zeigt, dass, wenn der Patient einmal eine manische Episode hatte, er oder sie mit höherer Wahrscheinlichkeit eine weitere haben wird, selbst ohne die antidepressive Stimulation.“

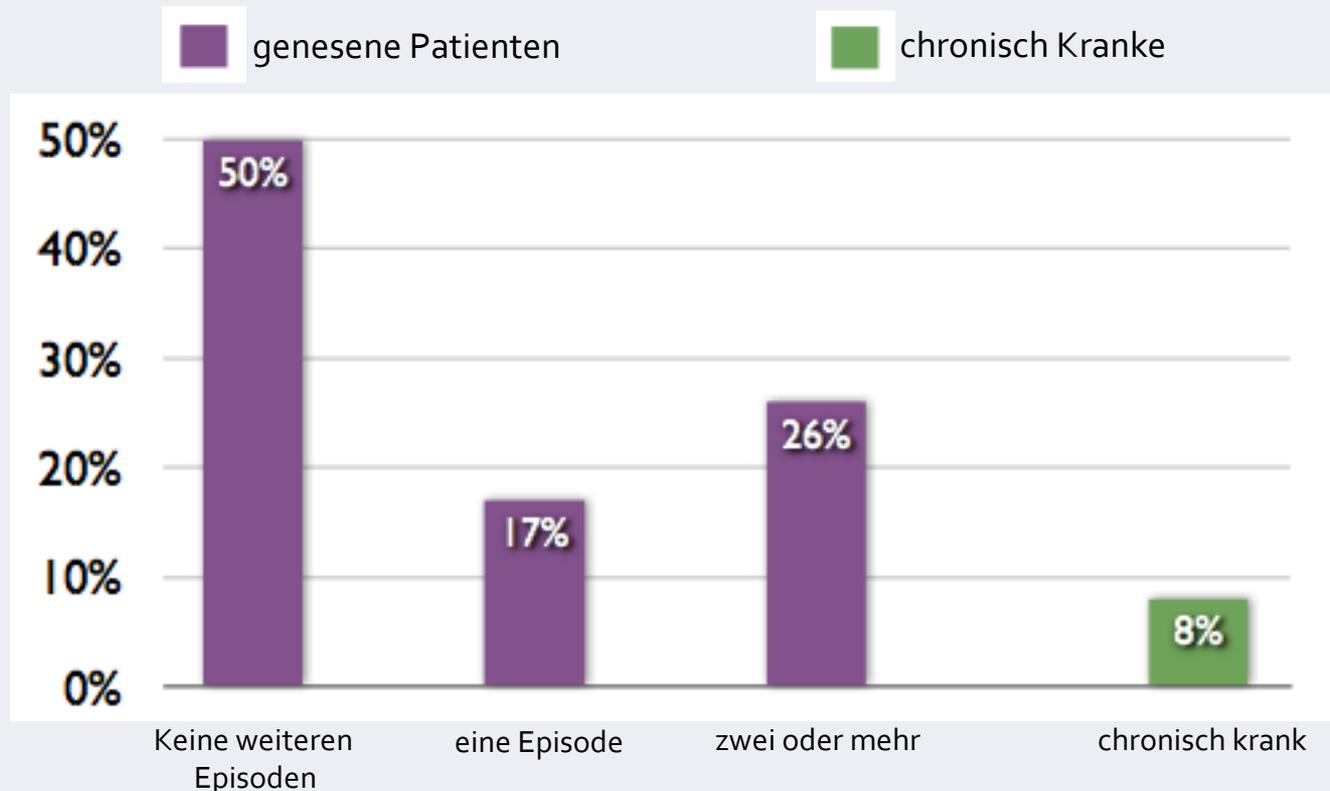
In einer Untersuchung von Mitgliedern der „Depressive and Manic-Depressive Association“ waren 60 Prozent der Patienten mit bipolarer Diagnose ursprünglich an einer major Depression erkrankt und ihre Erkrankung hatte sich in eine bipolare gewandelt, nachdem sie einem Antidepressivum ausgesetzt waren.

Quelle: R. El-Mallakh. "Use of antidepressants to treat depression in bipolar disorder." *Psychiatric Services* 53 (2002): 58-84.

Bipolare Ergebnisse vor der Antidepressiva Ära

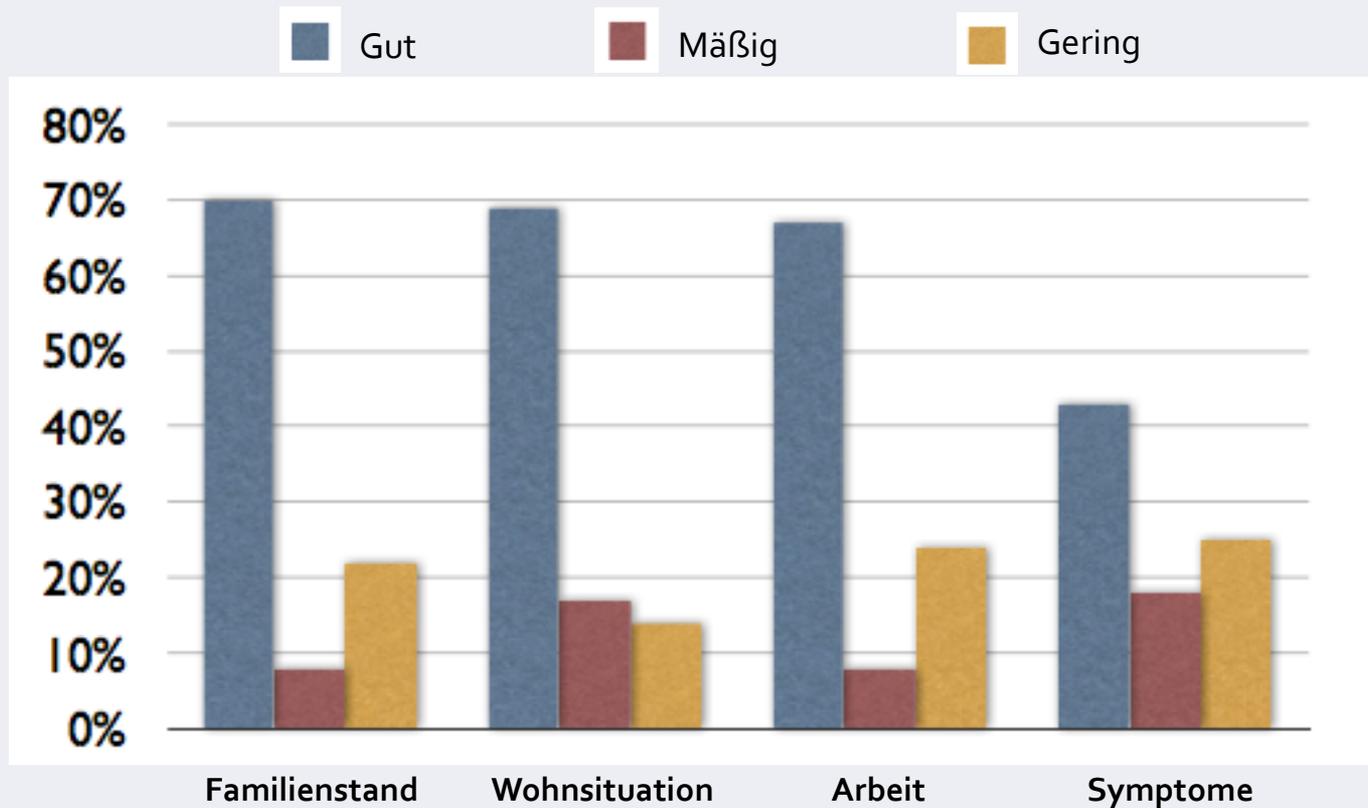
Schwedische Studie, 1945

103 manische Patienten



Quelle: Lundquist, G. "Prognosis and course in manic-depressive psychoses." *Acta Psychiatr Neurol*, Suppl. 35 (1945):7-93.

Funktionelle Bipolare Ergebnisse in der Prae-Medikations-Zeit



Ergebnisse für 100 manische Patienten mit erster Hospitalisation in den USA, 1935-1945 mit Nachverfolgung über 30 bis 40 Jahre. Gute Bewertung für jede Kategorie bedeutete, dass der Patient verheiratet oder verwitwet war, eine Wohnung besaß oder mit Familienmitgliedern wohnte, angestellt oder im Ruhestand war und keine psychiatrischen Symptome hatte. Siebzig Prozent der Patienten hatten gute funktionelle Ergebnisse und die Hälfte war asymptomatisch.

Quelle: Tsuang, M. "Long-term outcome of major psychoses." *Arch Gen Psych* 36 (1979):1295-1301.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Prae-Medikamente-Ära

Es gibt keine „Basis für die Ansicht, dass manisch depressive Psychose die daran Leidenden permanent affizierte. Auf diese Weise unterscheidet sie sich natürlich von Schizophrenie.“ Während einige Patienten unter mehreren Episoden litten, war jede Episode normalerweise nur „von wenigen Monaten Dauer“ und „bei einer bedeutenden Zahl Patienten tritt nur eine Episode der Krankheit auf.“ Waren die Patienten einmal genesen, hatten sie üblicherweise „keine Schwierigkeit, ihre üblichen Berufe wieder aufzunehmen.“

--George Winokur, Washington University, 1969
Manic Depressive Illness

Verschlimmerung des Langzeitverlaufs der Bipolaren Erkrankung in der Medikamenten-Ära

Der generelle Eindruck von Klinikern heutzutage ist, dass der Verlauf von Rückfällen manisch-depressiver Erkrankungen sich in den letzten zwanzig Jahren substantiell verändert hat. Die Rückfälle vieler Patienten sind häufiger geworden. Man sieht mehr Manien und Hypomanien.... mehr rapid cyclers und mehr chronische Depressionen.“

--Anthansious Koukoulos, 1983

Der moderne Verlauf der Bipolaren Erkrankung

- Mehr rezidivierende Episoden und mehr rapid cycling
- niedrigschwellige Depression zwischen den Episoden
- Nur 33% erfreuen sich guter funktioneller Ergebnisse (verglichen mit 70% zu 75% in der Prae-Medikations-Ära)
- kognitive Langzeit Beeinträchtigung (die in der Prae-Medikations-Ära nicht beobachtet wurde)
- Körperliche Probleme verursacht durch Langzeit-Medikation
- Risiko eines frühen Todes

Carlos Zarate, Vorsitzender des NIMH Programms Gemütsstörungen, 2000:

„In der Zeit vor der Pharmakopsychiatrie sah man wenig Erfolg bei Manie als relativ seltenes Ereignis an. Allerdings haben moderne Wirkungsstudien gefunden, dass die Mehrheit bipolarer Patienten hohe Raten funktioneller Beeinträchtigungen aufweist.“

Ross Baldessarini, Harvard Medical School, 2007.

„Die Prognose für bipolare Störung wurde einst als relativ günstig angesehen, aber heutige Ergebnisse legen nahe dass Invalidität und unbefriedigende Ergebnisse trotz größerer therapeutische Fortschritte überwiegen.“

Fred Goodwin, 2008

„Die Krankheit wurde verändert. Heutzutage haben wir eine Menge mehr rapid cycling als wir in der ersten Edition (seines Buches, *Manic Depressive Illness*) beschrieben, eine Menge mehr Mischzustände, als wir in der Erstauflage beschrieben, eine Menge mehr Lithium-Resistenz und eine Menge mehr Lithium Behandlungsfehlschläge als wir in der ersten Auflage beschrieben. Die Krankheit ist nicht mehr das, was Kraepelin einst beschrieb.“

Zuwachs von Behandlung und Invalidität in den USA, 1990 zu 2003

	1990	2003
Zahl der Patienten mit Angst, Gemüts- und Substanzstörungen	55 Millionen	66 Millionen
Zahl der wegen dieser Störungen Behandelten	11,16 Millionen	21,77 Millionen
Zahl der behördlich erfassten Invaliden aufgrund mentaler Erkrankung	1,47 Millionen	3,25 Millionen

Quelle: Surveys on prevalence of affective disorders in 1990 and 2003, and percentage of those with disorders who were treated; SSI and SSDI disability data for 1990 to 2003.

Fragen

1. Es gab im Jahr 2011 264 Millionen Verordnungen von Antidepressiva in den USA. Gibt es eine grundlegende Evidenz, die einen derart weit verbreiteten Gebrauch rechtfertigt ?
2. Wenn die hier überprüften Kurz- und Langzeitdaten in klinische Versorgungs-Leitlinien zur Behandlung der Depression integriert würden, was würden diese Leitlinien empfehlen ?
3. Gibt es irgendeine Evidenz, nach der SSRIs die Last mentaler Erkrankungen in irgendeiner Gesellschaft minderte, die den Gebrauch dieser Medikamente breit akzeptiert hat ? Oder zeigt die verfügbare Evidenz, dass das Gegenteil wahr ist ?

4. Was sind die medizinischen Kosten von Patienten in den fünf Jahren bevor sie einem SSRI ausgesetzt sind verglichen mit den ersten fünf Jahren der Anwendung ?
5. Ein wie hoher Prozentsatz von Patienten, denen ein SSRI verschrieben wurde, endet mit Invalidität in den darauffolgenden 10 Jahren ?
6. Gibt es ein Risiko des Auftretens früher Demenz bei SSRI-Einnahme?
7. Gibt es ein Risiko früher Sterblichkeit mit SSRI-Einnahme?

Verdopplung des Suizidrisikos

Die größte jemals durchgeführte Meta-Analyse von Studien zu Antidepressiva erschien im Januar 2016 im British Medical Journal. Forscher der Cochrane Collaboration prüften 70 Studien mit insgesamt 18.526 Patienten. Sie fanden, dass – entgegen den initial berichteten Resultaten – Antidepressiva das Risiko von Suizid und Aggression bei Jugendlichen unter 18 Jahren *verdoppelte*. Dieses Risiko war nach den Autoren in den originalen Studienberichten fehlinterpretiert worden und sie vermuten daher, dass die Risiken für Erwachsene in ähnlicher Weise zu niedrig angesetzt worden sein könnten.

Sharma, T., Guski, L., Freund, N., Gøtzsche, P. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. British Medical Journal. January 27, 2016: 352:i65.